



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.021

· 继续教育园地 ·

# 关注肺结核与慢性阻塞性肺疾病之间的关系

何权瀛

**[摘要]** 本文介绍了既往患有肺结核与其后罹患慢性阻塞性肺疾病(COPD)的关系,认为肺结核是 COPD 的一个重要发病因素,对肺结核引发 COPD 的发病机制、肺结核合并 COPD 患者肺功能的改变及其机制、临床特点、实验室检查、诊断和治疗及预防等逐一展开论述。

**[关键词]** 肺结核; 肺结核后肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病

**[中图分类号]** R521;R563

**[文献标识码]** A

目前慢性阻塞性肺疾病(COPD)已成为继心脏病、脑卒中之后全球人类死亡的第三大原因,WHO 的报告显示 2012 年超过 300 万人死于 COPD,而死亡者中 90% 以上发生于发展中国家<sup>[1]</sup>。肺结核是全球主要的呼吸道感染致死原因,目前我国是世界上第 3 位结核病高负担国家,结核病患者数量仅次于印度和印度尼西亚。据估计我国拥有 5.5 亿结核感染人群,每年新发肺结核患者 100 万例<sup>[2]</sup>。既往研究结果表明 COPD 是肺结核患者的一种常见合并症,是其死亡及耐药结核相关的独立危险因素之一<sup>[3]</sup>。越来越多的证据表明这两种肺部疾病之间存在双向关系,其中一种疾病可能成为另外一种疾病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。两病并存及相互影响,给疾病的控制带来较大难度,在一定程度上增加了疾病负担,且严重威胁患者的生命。最新发表的 2023 年版 COPD 全球倡议(GOLD)提出肺结核既是 COPD 的高危因素,又是 COPD 需要鉴别的疾病之一,同时还可能是 COPD 潜在的一种共病<sup>[5]</sup>。为此,本文将系统讨论这两种疾病共存的相关问题,包括流行病学、危险因素、发病机制、两病共存者的临床特点、治疗注意事项及研究该共病现象的重要意义。

## 一. 肺结核是 COPD 的一个重要发病因素

已有多项研究报告认为既往肺结核病史是发生慢性气流受限的危险因素之一。这种作用在结核病进程中乃至抗结核治疗完成后一直存在。研究证实,即使已接受抗结核治疗,肺结核仍是 COPD 的重要危险因素,特别是在发展中国家<sup>[6]</sup>。自 2019 年起 GOLD 就提出肺结核也是发生 COPD 的危险因素<sup>[7]</sup>。有学者提出结核后肺损伤概念,又称肺结核后肺疾病(PTLD)。也有学者认为结核相关 COPD 是 COPD 的一种特殊亚型<sup>[8]</sup>,提示这种表型具有明显的异质性,肺功能可表现为阻塞性、限制性或混合性通气功能障碍,对支气管舒张剂反应较差。

其实,既往发生肺结核可引发 COPD 并非新见解,以往文献中对此问题早有记载。早在 20 世纪 50~60 年代就已有关于既往肺结核病史和慢性气流受限的报告,只是那时尚未有 COPD 这一概念。近年来这个问题才得到关注和研究。越来越多的

证据显示肺结核是 COPD 的重要危险因素。肺结核病史可使 COPD 的发病风险平均增加 3 倍,在结核病高发地区和国家中甚至更高<sup>[9]</sup>。2014 年,Allwood 等<sup>[10]</sup>将这种情况命名为结核病相关性阻塞性肺疾病(TOPD),但这是一个有争议的问题,不同学者看法不同。

1971 年 Sinder 等<sup>[11]</sup>曾经报告在 1 403 例住院治疗的肺结核患者中 23% 出现气流受限[第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/肺活量(FVC) < 70%],既往患肺结核的患者中气流受限总发生率为 30.7%,而没有肺结核病史者为 13.9%,校正各种混杂因素,包括年龄、性别、学历、种族、吸烟史、烟雾粉尘接触史等后 OR 值为 2.33。这种危险性男性大于女性,校正后的 OR 值分别为 3.99、1.71。对于从不吸烟者来说,肺结核与 COPD 之间的关系更为明确,提示既往患有肺结核者更易发生重度 COPD。COPD 疾病负担研究也显示既往患有肺结核是后来发生气流受限的危险因素,校正后的 OR 值为 2.51<sup>[12]</sup>。一项前瞻性队列研究显示抗结核治疗结束后 1 年 52% 的患者出现限制性通气功能障碍,24% 的患者表现为阻塞性通气功能障碍,其中约一半患者被诊断为 COPD<sup>[13]</sup>。两项系统性回顾性研究也证实了这种关系<sup>[14-15]</sup>,既往患有肺结核患者 COPD 的集合患病率为 21% (95% CI 6%~25%)<sup>[16]</sup>。目前认为既往感染肺结核对 COPD 的发生具有肯定作用,Andren 等<sup>[17]</sup>于 2020 年报告了 82 例陈旧性肺结核,其中 18 例(22%)气流受限(FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%,33% 为吸烟者);14 例(17%)显示为限制性通气功能障碍;50 例(61%)肺功能正常,其中出现轻、中、重度气流受限患者比例分别为 22.2%、44.4% 和 33.3%;在完成抗结核治疗的患者中,符合既往患肺结核而被诊断为 COPD 的占 22%。

肺结核在 COPD 中发生的作用已得到承认<sup>[18]</sup>。GOLD 工作摘要报告显示,慢性支气管炎或细支气管炎及肺气肿都可能是肺结核的合并症<sup>[19]</sup>;肺结核已被认为是 COPD 的发病危险因素<sup>[20]</sup>。同时多项研究结果发现既往患有肺结核与 COPD 的高患病率相关<sup>[21]</sup>。与肺结核相关的肺结构变化,包括疤痕形成、支气管狭窄和支气管扩张都会影响到 COPD 的发生及疾病表现,且可能是从未患过肺结核 COPD 患者的重要特点<sup>[22]</sup>。还有研究结果显示,即使胸部影像上遗留结核病变较轻甚至无遗留病灶<sup>[23]</sup>,肺结核病史仍是发生 COPD 的危险因素。COPD 既可

能是肺结核的结果,同时肺结核又是 COPD 的高危因素<sup>[24]</sup>。完成抗结核治疗后,长期观察仍可看到 COPD 患病率升高,抗结核治疗后 5~10 年,COPD 患病相对风险分别增加 20% 和 41%<sup>[25]</sup>。2007 年拉丁美洲有关 COPD 的研究显示,既往患有肺结核的患者合并明显气流受限<sup>[26]</sup>。同时,我国大样本的研究也显示,肺结核是气流受限的独立危险因素。一项来自广州的队列研究结果显示,既往肺结核病史是发生气流受限的独立危险因素,提示我国 COPD 患病率较高可能与结核病高发有关<sup>[27]</sup>。国内一项研究结果显示,COPD 患者胸部 CT 结果为陈旧性肺结核的比例高达 43.1%<sup>[28]</sup>。在西藏地区某三甲医院就诊的 COPD 患者中,22.6% 的患者病例资料显示既往有明确结核病病史,45.1% 的患者胸部 CT 结果显示陈旧性肺结核病灶<sup>[29]</sup>。2004~2008 年我国一项包括 10 个地区人群调查结果显示,在既往患有结核病的非吸烟者中,男、女两性气流受限的发生率分别为 9.6% 和 7.9%<sup>[30]</sup>。既往研究结果表明,肺结核及抗结核治疗延迟均是 COPD 的危险因素,一项纳入 7 项关于 COPD 与肺结核研究的 Meta 分析显示,在年龄 $\geq 40$  岁的成人中,肺结核病史与 COPD 相关( $OR = 3.05, 95\% CI 2.42 \sim 3.85$ )<sup>[31]</sup>。Jain 等<sup>[32]</sup>对 474 例耐多药结核患者的调查结果发现,合并 COPD 患者占比 $> 25\%$ 。Allwood 等<sup>[10]</sup>通过一项系统性回顾研究评价肺结核和慢性气流受限之间的关系,共纳入 19 项研究,其结果证实了既往肺结核病史与后来发现气流受限有关,这种关系不依赖于吸烟史和生物燃料接触史。Byrne 等<sup>[15]</sup>在另一项系统性回顾 Meta 分析中发现既往肺结核病史和 COPD 显著相关,尤其是在既往不吸烟和年轻人(年龄 $< 40$  岁)中更为显著,这在结核病高发国家中尤为突出。在结核病发病率 $> 100/10$  万的国家中,发生慢性气流受限的  $OR$  值为对照组的 3 倍之多,校正后的  $OR$  值在朝鲜为 3.13,在南非为 4.90,在菲律宾为 6.31<sup>[33-34]</sup>。

## 二、肺结核引发 COPD 的机制探讨

一些研究报道了肺结核可导致肺组织结构的破坏,主要表现为气道炎症、肺组织纤维化、肺气肿、牵拉性支气管扩张、支气管狭窄或肺实质破坏。Osman 等<sup>[35]</sup>进行的多元回归分析结果发现,肺结核病史与气流受限之间存在较强的相关性( $OR = 12.40, 95\% CI 1.56 \sim 98.40, P = 0.02$ )。Hnizdo 等<sup>[36]</sup>研究发现慢性气流损伤的频率与患者发生活动性肺结核的次数相关,该研究结果显示发生 1、2、3 次及以上的肺结核患者慢性气流受限的发生率分别为 18.4%、27.1%、35.2%,这说明既往肺结核病史与气流受限之间存在一定相关性,活动性肺结核所致的肺结构损伤可能是后续发展为 COPD 的重要影响因素。Byrne 等<sup>[15]</sup>在 2015 年发表的一项系统性综述结果显示,校正了吸烟、年龄等 COPD 相关危险因素后,既往患有肺结核患者病死率和 COPD 之间存在相关性,其中纳入分析的一个单项相关研究表明,年龄 $< 40$  岁的成人既往肺结核病史与罹患 COPD 相关性( $HR = 4.29, 95\% CI 2.62 \sim 7.02$ )比年龄 $\geq 40$  岁的成人更强( $HR = 1.94, 95\% CI 1.65 \sim 2.20$ )。出现这种现象的原因可能为肺结核好发于年轻人,且通常在急性进展期造成肺损害,而 COPD 的自然病史通常包括多种危险因素暴露或其他肺病损伤的后遗症,所以年轻人中肺结核与 COPD 的相关性更强。上述

研究结果均提示肺结核可导致 COPD 患病易感性增加。虽然吸烟是 COPD 的重要原因,但那些不吸烟而既往发生肺结核的患者仍会呈现相似的肺功能改变,包括持续性气流受限,且其发生频率越来越高,故认为肺结核是发生 COPD 的重要危险因素<sup>[37]</sup>。

## 三、肺结核合并 COPD 患者肺功能改变的机制及其影响因素

活动性肺结核治疗期间肺功能的改变通常是限制性通气功能障碍,之后可转变为阻塞性通气功能障碍,这与 COPD 患者肺功能变化相似<sup>[38]</sup>。研究结果提示肺结核患者即使结核病治疗成功之后仍可持续存在肺功能损害。Lee 等<sup>[37]</sup>评估肺结核对肺的损害,发现治疗不及时和抗结核治疗依从性差都会对后来发生 COPD 产生影响,既往肺结核病史是随后发生 COPD 的独立危险因素( $HR = 2.054, 95\% CI 1.768 \sim 2.387$ ),确诊肺结核后这种风险至少存在 6 年。延迟开始抗结核治疗也是发生 COPD 的一个独立危险因素,其影响时间更长,且可增加气道炎症程度、加快肺功能损害速度,因此早期诊断和及早开始抗结核治疗对于控制肺结核及 COPD 的发生、发展均十分重要。

有学者主张将胸部影像学检查结果中具有肺结核特点的改变作为 COPD 筛查的重点对象。Hwang 等<sup>[23]</sup>的研究报告显示胸部放射学检查结果为结核病相关性损害的患者中气流受限发生率为 26.3%,显著高于胸部放射学检查结果为阴性者;即使校正了吸烟因素, $OR$  值仍为 3.12,提示引起气流受限的机制主要是慢性气道炎症,而不是气道纤维化。与吸烟相比,肺结核是引起慢性气流受限更重要的危险因素,肺结核病史与发生气流受限之间强烈相关( $OR = 2.94$ ),比吸烟的影响更大<sup>[39]</sup>。同样,Ehrlich 等<sup>[33]</sup>对南非 13 826 例患者的研究结果显示,具有肺结核病史对于后来发生 COPD 的提示意义比吸烟、接触生物燃料更重要。

## 四、肺结核合并 COPD 患者的临床特点

2018 年一项针对既往合并肺结核的 COPD 患者临床特征和胸部影像学特征的研究发现,既往合并肺结核的 COPD 患者呼吸困难评分更高,过去一年急性加重次数更多,影像学上合并支气管扩张的频率更高<sup>[40]</sup>。Aggarwal 等<sup>[41]</sup>在印度开展的一项研究结果发现,COPD 患者既往存在肺结核病史的可能性是普通人群的 3.96 倍,肺结核相关性 COPD 的患者与对照组相比更年轻、吸烟指数更低,但住院次数更多。韩国也曾发表类似的研究结果,该研究共纳入 45 个研究中心的 1 784 例患者,发现既往有结核病史的 COPD 患者比没有结核病史的 COPD 患者症状更重、肺功能更差,急性加重更频繁。研究者对研究对象进行 3 年随访后再次进行比较,发现上述差异仍然存在<sup>[42]</sup>。肺结核病史对 COPD 的自然病程存在一定影响。Yakar 等<sup>[43]</sup>在 2017 年发表的一项研究结果显示,与没有结核病的患者相比,既往有结核病患者被诊断为 COPD 的时间提前了 4 年,死亡的时间提前了 5 年,过去有结核病的患者中位生存期仅为 24 个月,而没有结核病史的患者中位生存期为 36 个月。

研究发现,TOPD 涉及人群大多比较年轻(年龄 $< 40$  岁),肺结核相关肺损伤发生较早,而吸烟相关性肺损伤发生较晚,且进展较慢<sup>[17-18]</sup>。Lee 等<sup>[44]</sup>进行了一项病例对照研究,结果显



示与年龄、性别及 FEV<sub>1</sub>% 预计值匹配的 COPD 患者相比, TOPD 患者发生咯血更为常见, 发生支气管扩张更多, 而咳嗽、呼吸困难、急性加重和住院情况并无显著差异, 与 COPD 相比, TOPD 患者 FVC、应用支气管舒张剂之后的 FEV<sub>1</sub> 显著减低, 支气管舒张试验结果阳性患者比例显著低于 COPD 患者, 提示其气流受限为不可逆性。

Gunen 等<sup>[45]</sup>根据放射学检查结果提示是否存在陈旧性结核性疤痕, 将因急性加重住院的 COPD 患者分为合并与不合并陈旧性肺结核组, 结果发现合并陈旧性肺结核组患者发生 COPD 更早, 进展更快; 然而两组患者的病死率相似。598 例 COPD 患者中 93 例 (15.8%) 具有陈旧性肺结核疤痕, 具有结核病病史的 COPD 患者比较年轻 ( $P=0.02$ ), 具有结核性疤痕的患者首诊 COPD 较没有结核性疤痕者约早 5 年 [ $(58.6 \pm 12.3)$  岁比  $(63.2 \pm 11.2)$  岁,  $P<0.01$ ]。另有研究显示与已出现肺动脉高压的 COPD 患者相比, 合并肺结核造成肺组织毁损的肺动脉高压患者肺容积更小, 但气流受限程度并不严重<sup>[46]</sup>。Park 等<sup>[47]</sup>的一项研究纳入了 1 784 例 COPD 患者, 其中既往患过肺结核组 (468 例) 患者的 COPD 评估测试 (CAT) 评分、圣乔治问卷 (SGRQ-C) 评分显著高于单纯 COPD 组 (1 316 例), 而肺功能测定结果及急性加重 (AE) 发生率与单纯 COPD 组相比也有显著差异。一项小样本 3 年随访结果显示, 单纯 COPD 组 CAT 评分、SGRQc 评分及肺功能测定参数仍低于对照组, 而 AE 频率高于对照组, 合并肺结核组 FEV<sub>1</sub> 每年下降 0.57%, 而非结核病组每年改善 0.93% ( $P=0.076$ )。既往患肺结核患者肺功能测定结果劣于既往未患肺结核患者, 因而认为既往患肺结核对 COPD 的病情严重程度具有负面影响, 且随访研究结果显示, 肺功能的变化会持续若干年。Aggarwal 等<sup>[48]</sup>研究发现 138 例 COPD 患者中 58 例 (42.03%) 既往有肺结核治疗史, 与非肺结核 COPD 患者相比, 合并肺结核患者多为青年人群, 同时显示合并与不合并肺结核的两组 COPD 患者临床症状基本相同, 仅合并肺结核的患者咯血发生率更高, 两组患者 FEV<sub>1</sub>/FVC 几乎相同。结论认为, 由于肺结核可引起肺损伤, 因而对 COPD 的发生具有重要价值。Jin 等<sup>[40]</sup>研究共纳入 231 例 COPD 患者, 发现既往患有肺结核的 COPD 患者 (104 例) 呼吸困难程度更重 ( $P=0.045$ ), 时间更长 ( $P=0.008$ ), 既往 AE 发生率更高 ( $P=0.011$ ); 与既往未患肺结核患者相比, 其痰培养绿脓杆菌阳性率更高 ( $P=0.001$ ); 既往患过肺结核的 COPD 患者支气管扩张发生率更高 ( $P<0.001$ ), 且多见于结核病好发部位 (如上叶) 程度更重 (Bhalla 计分  $\geq 2$  分,  $P=0.031$ ); 在既往未患过肺结核的患者中, 中、下叶出现肺气肿更多见 ( $P=0.001$ ,  $P=0.019$ ), 程度更严重 ( $P$  均  $=0.028$ ), 多为泛小叶肺气肿和小叶中心型肺气肿。值得注意的是, 患有肺结核的患者中, 尽管肺结核病变局限于一叶, 两肺及不同肺叶中发生肺气肿的频率和严重程度并无显著差异。结论认为, 既往患过肺结核的患者, 高分辨率 (HR)CT 上显示出独特的支气管扩张和肺气肿, 临床上常出现明显的呼吸困难和频繁的急性加重, 然而肺结核对于支气管扩张的发生只有局限性作用, 而 COPD 患者发生的肺泡腔损害可能是广泛的, 这可能与吸烟有关。

综上所述, 与普通 COPD 相比, TOPD 患者临床上可能具有

以下特点<sup>[35-49]</sup>: (1) 更年轻, 但肺损伤发生的更早, 确诊 COPD 更早; (2) 吸烟指数较低; (3) 临床症状重、呼吸困难评分更高、持续时间更长; (4) 由于合并支气管扩张较多, 因而咯血较多见; (5) 发生 COPD 急性加重更频繁, 住院次数更多; (6) 中下肺肺气肿较为多见, 以小叶中心型和泛小叶型为主; (7) 肺功能更差, FEV<sub>1</sub> 年下降率更高; (8) 免疫功能更差, 合并绿脓杆菌感染者多见; (9) 应用支气管舒张剂后效果不如单纯 COPD 明显; (10) 生命质量评分更低; (11) 生存期更短、病死率更高。

## 五、TOPD 相关实验室检查

相关研究显示, 与对照组相比, 既往发生肺结核的 COPD 患者细胞因子 [包括 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)-1 $\beta$ 、可溶性 CD40 配体 (SCD40L) 和血管内皮生长因子 (VEGF)] 水平显著升高 ( $P<0.05$ ); 两个亚组 COPD 患者相比, 有吸烟史的 COPD 患者痰中 IL-1 $\alpha$ 、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 1 和 IL-8 水平比有结核病史的 COPD 患者更高 ( $P<0.05$ ), 结论认为和吸烟相关 COPD 相比, 既往患有肺结核引起的气流受限更严重, 感染肺结核后的气流受限病理改变涉及的细胞因子包括 IL-1RA、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、GRD 和 SCD40L, 而由吸烟引起的 COPD 涉及的细胞因子更多<sup>[48,50]</sup>。

刘书平等<sup>[51]</sup>报告肺结核伴有 COPD 的患者存在细胞免疫功能受损及凝血功能受损, 其水平与肺功能损害程度相关。崔海燕等<sup>[52]</sup>报告肺结核合并 COPD 患者细胞免疫功能受损, 其损害程度比单纯肺结核患者更严重。张敏波等<sup>[53]</sup>报告与单纯 COPD 患者、单纯肺结核患者及健康者相比, COPD 合并肺结核患者自然杀伤 (NK) 细胞、CD4<sup>+</sup> 细胞数减少, 同时 IL-1、IL-6、可溶性 IL-2 受体 (SIL-2R) 和干扰素 (IFN)- $\gamma$  等细胞因子也出现一定程度异常。宋宏颖等<sup>[54]</sup>报告 COPD 合并肺结核患者存在 NK 细胞、T 淋巴细胞为主的免疫功能下降, 同时 IL-1、SIL-2R、IL-6、IFN- $\gamma$  细胞因子水平均明显异常。

## 六、TOPD 患者的诊断和治疗

TOPD 的诊断必须综合考虑肺结核和 COPD 两个方面, 目前尚未见具体诊断标准。C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、红细胞沉降率 (ESR) 水平升高、结核菌素试验 (TST) 结果阳性与结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT.TB) 检查结果阳性可作为临床诊断 COPD 合并肺结核的诊断依据<sup>[55]</sup>。此外, 应注意长期大量应用糖皮质激素可能会促使陈旧性肺结核复燃。于春宝等<sup>[56]</sup>报告肺结核合并 COPD 时容易发生结核多耐药, 选用抗结核药物时应更加精准。

## 七、预防策略

大量数据显示, 患者所处的社会经济状态、营养不良、吸烟、接触生物燃料 (室内、外空气污染)、维生素 D 缺乏和 2 型糖尿病均为肺结核合并 COPD 的共同危险因素<sup>[57-59]</sup>。目前认为维生素 D 缺乏与肺结核发病及预后关系密切<sup>[60]</sup>。维生素 D 在机体对结核分枝杆菌感染的免疫反应及对活动性结核病的保护中发挥重要的强化作用, 足够的维生素 D 可通过其受体激活, 经过辅助性 T 淋巴细胞通过细胞因子与病原体的反应增强

免疫应答,从而加速细菌的清除<sup>[61]</sup>。另有研究表明维生素 D 缺乏与 COPD 病情严重程度也存在关联<sup>[62]</sup>。

研究发现 2 型糖尿病可显著增加 COPD 的发病风险<sup>[63]</sup>。同时糖尿病作为一种宿主免疫功能低下的风险因素之一。综上所述,COPD 与肺结核互为独立危险因素,两者之间存在一定相互关系,吸烟、生物燃料暴露、维生素 D 缺乏及糖尿病可能是上述两种疾病共存共同危险因素。

此外,还应当特别强调的是,糖尿病和肺结核之间存在双向关系。Jeon 等<sup>[64]</sup>进行了一项系统文献复习和 Meta 分析,共纳入 13 项观察性研究,用以评估肺结核和糖尿病之间的关系,与非糖尿病组相比,糖尿病组患者发生活动性肺结核的风险是对照组的 3 倍,发生胰岛素抵抗的风险也比非胰岛素抵抗组高。Olmos 等<sup>[65]</sup>进行了一项长期回顾性研究,结果显示 10 年内胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)患者中发生结核病的比例为 24.2%,而在非 IDDM(NIDDM)患者中仅为 4.8%。糖尿病患者中发生肺结核的风险也显著升高<sup>[66]</sup>。Baker 等<sup>[67]</sup>进行的系统性回顾研究显示,患有糖尿病的患者发生肺结核进行抗结核治疗时出现失败、复发和死亡的风险更高,合并糖尿病的肺结核进展更快,预后更差,而目前认为糖尿病也是 COPD 的重要合并症之一。所以,应当将这三者综合考虑。

综合肺结核和 COPD 共同危险因素,其预防的重点措施应当包括以下几点:(1)提高广大人民群众的经济收入水平,改善营养状态,包括适当补充维生素 D 和 A<sup>[68]</sup>;(2)大力戒烟,减少室内外空气污染,重点是减少生物燃料造成的空气污染;(3)积极预防和治疗糖尿病,尤其是应当充分了解肺结核、糖尿病、COPD 三者之间的关系,在 COPD 的防控中采取综合预防策略;

## 八、研究肺结核和 COPD 共存的意义和几点启示

1. 既然许多研究均提示肺结核和 COPD 之间关系密切,肺结核是 COPD 患病的重要危险因素,那么,这一点应当引起大家的关注,日后筛查 COPD,特别是进行 COPD 诊断研究时应当将肺结核作为 COPD 的重要危险因素。

2. 大量研究结果已表明,肺结核是 COPD 的重要合并症,尤其是在发展中国家(包括我国)应当将肺结核作为 COPD 合并症处理。但令人遗憾的是,直至 2022 年和 2023 年版 GOLD 中 COPD 的合并症中仍无肺结核<sup>[5,69]</sup>。

3. 肺结核是 COPD 的重要合并症,COPD 患者中具有陈旧性肺结核病史更多,尤其是在我国更是如此。COPD 患者中相当一部分人需要长期使用吸入糖皮质激素(ICS),而长期使用 ICS 不仅可引发肺炎,还可引发肺结核。所以,我们在拟定稳定期 COPD 患者使用 ICS 前,一定要详细询问病史,包括既往结核病病史,且应拍摄 X 线胸片或胸部 CT,观察其是否具有陈旧性结核病相关征象。如果确有陈旧性肺结核证据,应当慎用 ICS,如若临床上确实需要应用 ICS,那么在用药后需要定期随访,包括拍摄胸部 CT。

4. 从事结核病防控的专家也应当知晓并重视上述两种疾病共存问题,在诊治肺结核时应注意了解患者是否同时患有 COPD。如果确实合并 COPD,也应注意 COPD 的规范治疗,这样对于提高结核病的治疗效果也是有益的。

## 九、未来展望

目前,尚有以下几个方面的问题尚未完全明确,有待今后进一步研究,因此建议:(1)需要进行大样本、有健康对照人群的队列研究,包括单纯肺结核、单纯 COPD 及两病并存人群,以求理清肺结核和 COPD 的因果关系。(2)比较 TOPD 与 COPD 之间的异同,包括病史、发病危险因素、临床表现和病理生理变化、放射学检查结果、气道炎症、肺功能测定及气道可逆性试验、治疗措施和治疗效果、疾病进展和预后的不同。(3)了解儿童和成人感染肺结核后发生气流受限的程度和特点是否有所不同。以上研究的最终目的旨在提高肺结核后 COPD 的诊治水平。

总之,既往患有肺结核是发生 COPD 的重要危险因素,在 COPD 患者中肺结核也是很常见的合并症,但在发生慢性气流受限的机制、特点方面可能有某些不同之处,深入研究这些问题,无论对于提高 COPD 的防控水平还是提高肺结核的治疗水平都是很有意义的。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2016-2-13). [2023-7-7]. Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs315/en/index.html>.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [EB/OL]. (2015-10-28). [2023-7-7]. <https://www.tbonline.info/posts/2015/10/28/global-tuberculosis-report-2015/>.
- [3] Liu CH, Yang N, Wang Q, et al. Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant tuberculosis in a Beijing tuberculosis referral hospital [J]. *Respirology*, 2011, 16(6): 918-925.
- [4] 成玮, 孙甜, 刘聪, 等. 肺结核与慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(10): 1455-1448.
- [5] Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2023 report) [EB/OL]. (2022-11-14). [2023-07-05]. <https://goldcopd.org/>.
- [6] Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? [J]. *Respirology*, 2012, 17(6): 908-912.
- [7] Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2019 report) [EB/OL]. (2018-11-07). [2023-07-05]. <https://goldcopd.org/>.
- [8] Siddharthan T, Gupta A, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease endotypes in low- and middle-income country settings: precision medicine for all [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(2): 171-172.
- [9] van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, et al. International research and guidelines on post tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review [J]. *BMJ Glob Health*, 2018, 3(4): e000745.
- [10] Allwood BW, Gillespie BW, Galperin-Aizenberg M, et al. Mechanism of airflow obstruction in tuberculosis-associated obstructive pulmonary disease (TOPD) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189: A5832.
- [11] Sinder GL, Doctor L, Demas TA. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis [J]. *Am Rev Resp Dis*, 1971, 103: 625-640.
- [12] Amaral AF, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 1104-1112.
- [13] Gupta AN, Paraskar M, Selvaraju S, et al. Assessment of lung function in successfully treated tuberculosis reveals high burden of ventilatory defect and COPD [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0217289.
- [14] Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults [J]. *Respiration*, 2013, 86(1): 76-85.
- [15] Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 138-146.
- [16] Fan M, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 390.
- [17] Andren ByL, Faisal AH, Chong GY, et al. Incidence of post tuberculosis chronic obstructive pulmonary disease in a Tertiary centre in Malaysia [J]. *Med Health Dec*, 2020, 15(2): 85-95.

- [18] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (6): 532-555.
- [19] Pauwels RA, Buist AS, Carverley PM, et al. Global strategy diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (5): 1256-1276.
- [20] Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2017 report) [EB/OL]. (2017-01-27). [2023-07-05]. <https://goldcopd.org/>.
- [21] Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREOL study) [J]. *Chest*, 2008, 133 (2): 343-349.
- [22] Jung JW, Choi JC, Shin JW, et al. Pulmonary Impairment in tuberculosis survivors: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0141230.
- [23] Hwang YI, Kim JH, Lee CY, et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (5): 471-476.
- [24] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. 2007 Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am Respir Crit Care Med*, 176 (6): 532-555.
- [25] Bhome AB. COPD in India: Iceberg or volcano? [J] *J Thorac Dis*, 2012, 4 (3): 298-309.
- [26] Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30 (6): 1180-1185.
- [27] Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study [J]. *Chest*, 2010, 137 (3): 593-600.
- [28] Jin J, Yu W, Li S, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (29): e4219.
- [29] Liang Y, Yangzom D, Tsokiy L, et al. Clinical and radiological features of COPD patients living at  $\geq 3\ 000$  m above sea level in the Tibet plateau [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 2445-2454.
- [30] Smith M, Li L, Augustyn M, et al. Prevalence and correlates of airflow obstruction in -317000 never-smokers in China [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44 (1): 66-77.
- [31] Lee CH, Lee MC, Lin HH, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e37978.
- [32] Jain S, Varudkar HG, Julka A, et al. Socio-economical and clinico-radiological profile of 474 MDR TB cases of a rural medical college [J]. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66 (12): 14-18.
- [33] Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South Africa adults [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 369-376.
- [34] Idolor LF, De Guia T, Francisco NA, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines [J]. *Respirology*, 2011, 16 (7): 1111-1118.
- [35] Osman RK, Mortimer K, Bjune G, et al. Chronic respiratory disease in adults treated for tuberculosis in Khartoum, Sudan [J]. *Public Health Action*, 2016, 6 (3): 199-204.
- [36] Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment [J]. *Thorax*, 2000, 55 (1): 32-38.
- [37] Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction [J]. *Respirology*, 2010, 15 (4): 623-628.
- [38] Radovic N, Ristic L, Ciric Z, et al. Changes in respiratory function impairment following the treatment of severe pulmonary tuberculosis-limitations for the underlying COPD detection [J]. *Inter J COPD*, 2016, 11: 1307-1316.
- [39] Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of 2 COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study) [J]. *Chest*, 2008, 133 (2): 343-349.
- [40] Jin J, Li S, Yu W, et al. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 375-384.
- [41] Aggarwal D, Gupta A, Janmeja AK, et al. Evaluation of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease at a tertiary care hospital: A case-control study [J]. *Lung India*, 2017, 34 (5): 415-419.
- [42] Park HJ, Byun MK, Kim H, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcomes of COPD [J]. *Respirology*, 2018, 23 (1): 100-106.
- [43] Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E, et al. The role of tuberculosis in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 323-329.
- [44] Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung [J]. *Respir Med*, 2003, 97 (11): 1237-1242.
- [45] Gunen H, Yakar H. The role of TB in COPD [J]. *Chest*, 2016, 150: 856A.
- [46] Jo YS, Park JH, Lee JK, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with tuberculosis-destroyed lungs and their clinical characteristics compared with patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inter J COPD*, 2017, 12: 2333-2443.
- [47] Park HJ, Byun MK, Kim HJ, et al. History of pulmonary tuberculosis affects the severity and clinical outcome of COPD [J]. *Respirology*, 2018, 23 (1): 100-106.
- [48] Aggarwal S, Kumar B, Kumar S, et al. A study to compare the clinical features between post pulmonary tuberculosis associated chronic obstructive disease (COPD) with other COPD patients [J]. *J Evolution Med Dent Sci*, 2019, 95 (6): 7015-7019.
- [49] 梁耀斌, 王丽云. 老年慢性阻塞性肺疾病并发肺结核临床分析 [J]. *山东医药*, 2011, 51 (36): 104-106.
- [50] Guedem E, Pefurd-Yone EW, Ikomey GM, et al. Cytokine profile in the sputum of subjects with post-tuberculosis airflow obstruction and in those with tobacco related chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Immunology*, 2020, 21: 52-63.
- [51] 刘书平, 郭会艳, 宋征. 肺结核伴 COPD 患者免疫功能、凝血功能水平及其与肺功能的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39 (3): 312-315.
- [52] 崔海燕, 唐神结, 沈芸, 等. 肺结核合并慢性阻塞性肺疾病患者细胞免疫状态评价 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2016, 10 (20): 3002-3008.
- [53] 张敏波, 卢伟力, 郑晓燕, 等. COPD 合并肺结核患者免疫功能于细胞因子变化的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (4): 503-507.
- [54] 宋宏颖. 慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者免疫功能及其细胞因子水平变化 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (25): 85-87.
- [55] 王晓莉, 张伟林, 赵俊武, 等. 多种无创检查对慢性阻塞性肺疾病痰菌阴性肺结核的诊断价值 [J]. *广东医学*, 2020, 41 (3): 1399-1401.
- [56] 于春宝, 李学政, 张先欣, 等. 肺结核合并慢性阻塞性肺疾病患者的临床特点及抗结核药物的耐药性分析 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (1): 74-76.
- [57] Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG, et al. Smoke Haz: Systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health [J]. *Chest*, 2016, 150 (1): 164-179.
- [58] Pokhrel AK, Bates MN, Verma SC, et al. Tuberculosis and indoor biomass and kerosene use in Nepal: a case-control study [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (4): 558-564.
- [59] Inghammar M, Ekblom A, Engstrom G, et al. COPD and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (4): e10138.
- [60] Zeng J, Wu G, Yang W, et al. Serum vitamin D level  $< 25$  nmol/L pose high tuberculosis risk: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0126014.
- [61] Tumbull ER, Drobniewski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9 (3): 269-275.
- [62] Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2 (3): 244-253.
- [63] Hsu IL, Lu CL, Li CC, et al. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 66-74.
- [64] Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies [J]. *PLoS Med*, 2008, 5 (7): e152.
- [65] Olmos P, Donoso J, Rojas N, et al. Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital [J]. *Rev Med Chil*, 1989, 117 (9): 979-983.
- [66] Dixon B. Diabetes and tuberculosis: an unhealthy partnership [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7 (7): 444.
- [67] Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 81.
- [68] Karbalaie M, Ghazvini K, Keikha M. Clinical efficacy of vitamin D supplementation on pulmonary TB patients: The evidence of clinical trials [J]. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2020, 20: 100174.
- [69] Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2022 report) [EB/OL]. (2021-11-15). [2023-07-05]. <https://goldcopd.org/>.

(收稿日期: 2023-07-07)

(本文编辑: 余晓曼)